RESISTÊNCIA DE HELMINTOS EM OVINOS E CAPRINOS

Marcelo Beltrão Molento

Médico Veterinário, PhD, Setor de Doenças Parasitárias, Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria, RS, CEP: 97110-520, F: (55) 2208071, FAX: (55) 220-8257, molento@smail.ufsm.br

INTRODUÇÃO

Provavelmente, logo após o início da domesticação dos animais, a humanidade reconheceu a necessidade de combater os indesejáveis parasitas, devido ao seu caráter devastador. O Dr. B. K. Kaupp, em seu livro publicado em 1917, descreve a importância do *Haemonchus contortus* como potente causador de perdas na criação, levando os animais a apresentar as mucosas "cor de papel". Indicando benzina ou gasolina para tratamento de determinado grupo de parasitas. Recomendava-se ainda que os animais fossem tratados, mesmo manifestando sinais de embriagues.

Tamanha a necessidade e a utilização de compostos químicos que em 1957 determinou-se à resistência do *H. contortus* frente a phenotiazina e em 1964 frente ao thiabendazol em ovinos. A indústria farmacêutica, impulsionada pela grande demanda, lançou várias formulações derivadas da mesma base ao longo de uma década. Surgiu então o relato de que parasitas resistentes pudessem desenvolver maior capacidade de estabelecimento no hospedeiro, de produção de ovos, de sobrevivência na pastagem e o que mais preocupava, maior patogenicidade. A resistência ao levamisol e morantel foi determinada em 1976. Nesta mesma época foi descoberto o fungo que originou outro grande milagre. O *Streptomices avermitilis* foi descoberto em um campo de golfe no Japão e dele originaram as avermectinas. Muito foi pesquisado e a partir de várias combinações foi lançado em 1981 na França a ivermectina comercial de ação endectocida. Entretanto, decorrente de sua enorme utilização, o *H. contortus* desenvolveu mecanismos de resistência frente à nova molécula. O primeiro relato ocorreu em 1987 na África do Sul. O aparecimento da resistência preocupa todos os envolvidos com a produção de alimentos, pois alem de encurtar a vida útil dos compostos, pode inutilizar esta estratégia de manejo.

A erradicação dos parasitas é, na maioria dos casos, impraticável e geralmente não é necessária para que se possa controlar parasitas economicamente importantes nos animais de criação. Deve-se então ter como meta assegurar que populações parasitárias não excedam níveis compatíveis com o retorno econômico. Este amplo entendimento se reflete nas palavras do Dr. A. Russel de 1949:

> "*Existem novas tecnologias sendo desenvolvidas visando o eficiente controle de helmintos. Estes estudos são fundamentados na higiene das pastagens, adquirida através da combinação do uso inteligente de anti-helmínticos e do manejo das pastagens. O objetivo então é proteger os animais jovens de infecções severas, conferindo-lhes maior resistência. Existem várias razões para esperar que as perdas devido ao parasitismo sejam reduzidas enormemente no futuro."*

Muito embora estes princípios tenham sido levados em consideração, a chegada dos revolucionários compostos de amplo expectro ocasionou uma certa acomodação e uma falsa sensação de segurança. A falha mais grave foi, no entanto, negligenciar os fatores epidemiológicos. Este fato torna-se mais claro nos dias de hoje, com a perda da eficácia de todos os compostos.

A resistência contra as drogas parasiticidas é um dos problemas mais sérios da cadeia produtiva animal. Este artigo tem o objetivo de esclarecer, pesquisadores, acadêmicos de pós-graduação e graduação, professores e profissionais ligados em programas de controle parasitário, os mais recentes avanços no campo da resistência parasitária, vindo a contribuir com um estudo compreensivo dos tópicos abaixo relacionados, englobando muitos conceitos que poderão ser aplicados em variadas situações. Nesta oportunidade será apresentado o Sistema Integrado de Controle Parasitário, SICOPA.

SELEÇÃO NATURAL VS SELEÇÃO QUÍMICA

Existe uma enorme diversidade genética decorrente do processo evolutivo presente nas populações parasitárias. Identificando assim organismos mais aptos a sobreviver determinados desafios e que chamamos de *seleção natural*. Levando então, milhares de anos para que alguma característica mais marcante seja alterada. Com o surgimento dos compostos químicos capazes de eliminar grandes quantidades de parasitas dos hospedeiros, todo este processo foi acelerado. Opostamente a seleção natural, este tipo de *seleção química* ocorre após poucas gerações, devido principalmente à exposição constante dos organismos sensíveis a altas doses medicamentosas. O aparecimento de parasitas resistentes a qualquer composto é inevitável. Ao iniciar a utilização de um composto, se estará iniciando também um processo de seleção dentro de uma determinada população. O intervalo inicial (meses/anos) para que este fenômeno ocorra depende da espécie do parasita e de seu potencial biótico, da forma de manejo escolhida para cada caso, de inúmeros fatores ambientais e da pressão de seleção exercida pela droga utilizada.

O QUE É RESISTÊNCIA PARASITÁRIA E COMO OCORRE ESTE PROCESSO?

A **resistência parasitária** é um fenômeno pelo qual alguns organismos de uma população são capazes de sobreviver após constante utilização de um composto químico. O diagnóstico será positivo para "resistência" quando uma determinada droga que apresentava redução acima de 99% da carga parasitária obter redução menor do que 95% contra determinado organismo após certo período de tempo. Quanto maior a pressão de seleção da droga, maior será o processo de seleção por organismos resistentes (Barger, 1995). E como não existem drogas capazes de eliminar 100% dos parasitas em 100% das ocasiões, mesmo um pequeno número de indivíduos sobreviventes será capaz de transmitir a resistência. No caso do *H. contortus*, se 100 fêmeas sobreviverem a determinado tratamento, logo após este, elas poderão eliminar, através das fezes, mais de meio milhão de ovos por dia. Sabendo que a resistência parasitária é transmitida geneticamente, todos estes novos parasitas estarão aptos a tolerar o composto se utilizado novamente. O processo de seleção de indivíduos resistentes em uma população de parasitas ocorre de maneira gradativa e, caso não diagnosticada precocemente, somente será detectado quando forem observados alguns sinais clínicos nos animais. Hoje, este fenômeno ocorre frente a todos os compostos químicos com graves conseqüências econômicas no mundo todo. Quando são envolvidas duas drogas de grupos distintos este fenômeno é chamado de **resistência cruzada**. A **resistência múltipla** ou **resistência anti-helmíntica múltipla (RAM)** ocorre quando um organismo é resistente a mais de duas bases farmacológicas. Hoje se sabe também que, para muitas drogas, o mecanismo de resistência está ligado ao mecanismo de ação das drogas e conseqüentemente ao processo de seleção.

CAUSAS PREDISPONENTES AO APARECIMENTO DA RESISTÊNCIA PARASITÁRIA

- Curto intervalo entre tratamentos: Alguns trabalhos científicos e profissionais da área de produção utilizam este esquema de tratamento indicando sua eficácia em termos de melhoria de ganho de peso imediato. Porém é errôneo pensar que os tratamentos que visam eliminar os parasitas no hospedeiro antes que este complete seu ciclo de vida seja eficaz indefinidamente. Os sobreviventes destes tratamentos serão indivíduos potencialmente aptos a suportar qualquer esquema de tratamento e assim contaminarão a pastagem como uma nova e vigorosa população resistente.
- Rápida alternância de diferentes grupos de vermífugos: Este conceito foi muito difundido a partir da metade dos anos 80 e mesmo nos dias de hoje esta prática é amplamente recomendada e utilizada no campo como alternativa para evitar a resistência parasitária. Entretanto, o que os pesquisadores na época não puderam prever é que a utilização de vários grupos durante um prazo curto de tempo aceleraria o aparecimento da RAM.
- Medicamentos de longa persistência: A administração de drogas que possuem persistência longa, especialmente as macrolactonas, faz com

que a concentração residual mínima (1ng/ml) não permita o estabelecimento de indivíduos susceptíveis. Diminuindo ainda mais a população em refugia (definição abaixo).

- Aquisição de animais contaminados: Existe a possibilidade de se introduzir cepas resistentes após a aquisição de animais oriundos de plantel contaminado. Isto ocorre com certa freqüência em rebanhos de pequenos ruminantes quando os animais recém-chegados são integrados ao plantel local sem o devido cuidado.

RESISTÊNCIA PARASITÁRIA EM PEQUENOS RUMINANTES

A saúde do rebanho ovino e caprino depende de um controle parasitário efetivo para que se possa obter animais saudáveis e prontos para a venda. Existem inúmeros relatos de resistência parasitária em todo o Brasil e a ocorrência de cepas com RAM tem causado grande preocupação (Tabela 1 e 2). Em se tratando de mercado mundial a resistência parasitária está desencadeando um desaquecimento na exploração de carne e lã. Para se ter uma idéia do impacto causado pela resistência parasitária, em países como a África do Sul, a Austrália e a Nova Zelândia, vários produtores tradicionais estão desativando seus criatórios devido à escassez de alternativas para o combate das infecções parasitárias e a baixa produtividade dos rebanhos (Van Wyk *et al*., 1997). A situação também é critica em países produtores na América do Sul.

O uso intensivo dos compostos é o fator mais importante para o aparecimento da resistência parasitária. Isto é agravado devido à facilidade que o produtor tem em adquirir tais medicamentos. Vários antiparasitários foram testados em Restinga Seca, RS com o intuito de detectar a RAM em 550 ovinos parasitados naturalmente com 100% *H. contortus*. O controle parasitário é realizado através de tratamentos em intervalos de 21 dias (11 a 17 vezes/ano) e com alternância rápida de drogas, sem monitoramento da eficácia. O cálculo da eficácia das drogas foi feito através da análise RESO modificada. A eficácia da ivermectina 0,8% (Ivermectina OF, Ouro Fino), ivermectina 2,25% + abamectina 1,25% (Solution 3,5%, Intervet), moxidectina (Cydectin, Fort Dodge), doramectina 1% (Dectomax, Pfizer), levamisole (Ripercol, Fort Dodge), closantel (Diantel, Irfa), albendazole (Valbazen, Pfizer), sulfóxido de albendazole (Ricobendazole, Ouro Fino), nitroxinil 34% (Dovenix Supra, Merial) e disofenol (Rumivac 30, Champion) foi de 0, 82, 90, 48, 0, 17, 45, 49, 77 e 80 % respectivamente (Tabela 1). Estes resultados revelam altos índices de resistência para todos os compostos testados. A cepa "restinga" demonstrou resistência lateral a moxidectina, a combinação ivermectina mais abamectina e a doramectina, que nunca tinham sido utilizadas na propriedade anteriormente. Ivermectina foi retirada de uso na propriedade no final de 1999. Pode-se observar que após cinco anos sem a utilização deste composto, o índice de resistência se manteve extremamente alto (Molento, 2004).

Tabela 1. Média aritmética, eficácia, intervalo de confiança e resultado da análise dos compostos anti-helmínticos utilizados contra *Haemonchus contortus* (cepa restinga) em ovinos.

Tratamento	Média - Dia 0	Média - Dia 10	Eficácia (%)	IC 95%	IC 95%	Análise
Ivermectina 0,8%	4.443	12.350	- 178	- 59	- 350	Resistente
Ivermectina 2.25% + abamectina 1.25%	7836	1558	80	91	57	Resistente
Doramectina	3764	1973	48	81	-43	Resistente
Moxidectina	6.700	657	90	98	57	Resistente
Sulfóxido de Albendazole	8.600	14.400	49	84	- 67	Resistente
Albendazole	3230	1763	45	88	-142	Resistente
Nitroxinil	3644	843	77	92	35	Resistente
Disofenol	2458	500	80	94	31	Resistente
Levamisole	3.750	8.971	- 139	22	- 630	Resistente
Closantel	1833	1525	17	68	-114	Resistente

IMPACTO ECONÔMICO DAS PARASITOSES

Os benefícios da utilização de medicamentos antiparasitários estão intimamente ligados a contabilidade de uma propriedade. Quando esta tecnologia é utilizada de maneira correta, fundamentada em conceitos epidemiológicos, todos os envolvidos na cadeia produtiva ganham em produtividade, qualidade e lucratividade. Entretanto após a observação da rápida escalada da resistência parasitária nas principais regiões produtoras brasileiras (Vieira & Cavalcante, 1999; Echevarria *et al*, 1996), se conclui que este repasse tem sido insuficiente em se tratando da freqüência de tratamento e da utilização correta das drogas antiparasitárias. Pesquisadores alertam que a continuar com a utilização de drogas de forma não criteriosa ira-se, muito em breve, terminar completamente com as fontes de controle químico causando significativo prejuízo para produtores que dependem desta atividade (Molento & Prichard, 1999, Van Wyk *et al*., 1997).

Mesmo sendo o parasitismo a causa primária da redução do potencial produtivo animal, torna-se difícil estabelecer o real valor do prejuízo gerado. Existem várias formas para se estimar estas perdas e muito se tem tentado em relação ao estabelecimento de parâmetros básicos para aferição e acompanhamento. As infecções parasitárias podem afetar a ingestão alimentar, a digestibilidade e mais uma variedade de processos fisiológicos que se manifestam de várias formas. Evidentemente é difícil estimar estes custos, especialmente quando em infecções sub-clínicas, porém o maior problemas é estabelecer um desenho experimental seguro, mesmo que puramente teórico, que possa comprovar a participação de cada item dentro da cadeia produtiva. A estimativa feita na Austrália é que o prejuízo causado por helmintos possa chegar a AUS$222 milhões/ano para a indústria ovina (MCLEOD, 1995).

COMO SUSPEITAR DE SEU APARECIMENTO?

O monitoramento da eficácia das drogas é uma rotina pouco utilizada ou até mesmo inexistente. Na maioria dos casos a resistência é determinada após a observação empírica da pouca eficácia da medicação utilizada. Para dificultar mais a situação, um dos maiores entraves encontrados para estimar o fator de resistência é a falta de métodos sensíveis para quantifica-la. Desta forma, as estimativas de prevalência realizadas com as atuais técnicas laboratoriais de rotina são, na melhor das hipóteses, subestimadas.

O teste controlado e o teste crítico são amplamente aplicados por indústrias farmacêuticas para determinar a eficácia dos compostos contra várias espécies de parasitas de eqüinos. Na maioria das ocasiões são utilizados animais naturalmente infectados, porém às vezes quando é necessário um teste específico, alguns animais devem ser infectados artificialmente. O teste controlado compara o grupo controle com o grupo tratado, já o teste crítico compara os resultados de um mesmo grupo, pré e pós-tratamento. Em ambos os casos, todos os animais devem ser necropsiados para contagem de adultos e larvas nos órgãos parasitados. A análise estatística é baseada nas duas contagens, para todas as espécies de parasitas presentes (Coles *et al*., 1992; Wood *et al.*, 1995).

A técnica mais amplamente utilizada para avaliar o percentual de eficácia dos produtos comerciais é o teste de contagem de ovos ou larvas por grama de fezes (OPG ou LPG) pré e pós-tratamento, também chamado de teste clínico. Muito embora o resultado deste teste não seja consistente (variação acima de 20%), pode-se indiretamente determinar a presença da resistência quando ocorre uma redução abaixo de 90%. Existem algumas técnicas utilizadas em laboratório para o diagnóstico da resistência frente a todos os grupos químicos. Exames laboratoriais podem ser realizados utilizando-se técnicas *in vitro* de eclodibilidade de ovos e vários testes de motilidade e desenvolvimento de larvas. Cada vez mais se está utilizando animais de

laboratório para determinados testes tendo como principal vantagem o baixo custo deste procedimento.

Novos métodos empregando ferramentas da biologia molecular podem trazer melhores entendimentos com relação à dimensão da resistência e maior agilidade nos diagnósticos. A técnica de PCR (polimerase chain reaction) vem sendo aplicada para o diagnóstico da *Teladorsagia circumcincta* resistente ao benzimidazole (Elard *et al*., 1999). Assim que estiverem disponíveis, será possível identificar criteriosamente o grau de resistência e prescrever estratégias de controle com certa antecedência. Esperasse que para um futuro próximo se possa desfrutar de técnicas moleculares para a determinação antecipada e precisa (variação abaixo de 1%) da resistência parasitária na rotina laboratorial (Prichard, 2001).

REFUGIA – PROPOSTA DE MANEJO SUSTENTÁVEL PARA PROGRAMAS DE CONTROLE

Existe uma importante fase de vida dos parasitas gastrointestinais que se passa no meio ambiente – de ovo até larva infectante. O grupo de larvas que permanece na pastagem sem sofrer a ação das drogas recebe o nome de **refugia** ou **estoque de larvas**. As larvas em refugia permanecem com seu caráter susceptível, pois ficam livres de qualquer medida de seleção para resistência. O aparecimento da resistência está intimamente ligado ao sucesso da progênie que sobreviveu ao tratamento. Então as larvas em refugia podem contribuir para a diluição dos genes que codificam para resistência nas próximas gerações (Van Wyk, 2001). Ocorre que logo após um tratamento dito eficaz, a progênie dos parasitas sobreviventes irá se desenvolver junto com os vermes livres em refugia. Então o tamanho da população em refugia tem um papel fundamental na manutenção da eficácia das drogas, retardando o processo de seleção. A alternativa mais eficiente para manter a refugia é deixar um lote pequeno de animais sem tratamento com o intuito de propagar parasitas susceptíveis.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A resistência parasitária se desenvolveu muito rapidamente frente às drogas. Esta situação é alarmante quando se nota a distribuição mundial da resistência presente em todas as espécies animais, causando prejuízos ainda pouco conhecidos. O paradigma agora é conhecer profundamente o mecanismo de resistência destas drogas. E como era esperado o mecanismo de resistência pode ou não estar ligado ao mecanismo de ação destas drogas. Outra dificuldade é descrever com precisão determinado processo sabendo que estes organismos podem alterar seu funcionamento rapidamente, elegendo substitutos para sobreviver à pressão de seleção.

LEVAMISOLE

Esta classe de antiparasitários age como agonista colinérgico na membrana das células da musculatura dos nematodas. Acredita-se que esta droga e o seu parceiro natural, a acetilcolina, promova a abertura de um canal catiônico, formado por cinco subunidades de proteínas. Existem várias formas para cada subunidade, conferindo a complexidade genética e a farmacologia no sistema de seleção do levamisole. Estudos de contração muscular feitos em cepas susceptíveis e resistentes do nematoda *Caenorhabditis elegans*, indicaram que existe menor quantidade de receptores para o levamisole em vermes resistentes do que nos susceptíveis. Em cepas mutantes, isto ocorre em uma das subunidades presentes na região transmembrana. Embora muita pesquisa ainda necessite ser feita para esclarecer o processo, suspeita-se que a resistência do levamisole envolva a perda de sensibilidade contra estes anti-helmínticos na subunidade do receptor colinérgico do parasita.

BENZIMIDAZOLE

Os Benzimidazóis agem se ligando a tubulina dos helmintos, inibindo a polimerização dos microtúbulos. Isto causa uma despolarização dos microtúbulos gerando a perda de função em várias partes da célula, dependentes desta estrutura. Incluindo, a função dos neurotransmissores e outros mensageiros intracelulares, eliminação de produtos de degradação, absorção de nutrientes pela célula, divisão celular, organização intracelular e outras interações vitais do tipo proteína-proteína que levam a morte celular. Os nematodas, assim como outros helmintos, fungos e alguns protozoários, têm locais de ligação com alta afinidade pelo benzimidazol hidrofóbico. Estes locais de alta afinidade foram localizados na porção N-terminal das tubulinas. Foi também descoberto que uma fenilalanina na posição 200 confere com o gene de cepas susceptíveis no *H. contortus* a uma tirosina na mesma posição de cepas resistentes. No entanto se sabe que existem outros pontos de mutação importantes que causam a resistência.

LACTONAS MACROCÍCLICAS (avermectinas/milbemicinas)

As lactonas macrocíclicas são responsáveis por causar uma hiperpolarização da musculatura, em nematodas, abrindo irreversivelmente os canais de cloro (Arena *et al*., 1991). O glutamato é responsável pela abertura destes canais e pode ser a principal diferença entre o modo de ação entre a ivermectina e a moxidectina. Devido ao fato de que a ivermectina se liga mais nos canais de cloro em cepas resistentes. Muito se tem dito que a moxidectina age melhor mesmo contra organismos resistentes a ivermectina, porém quando a concentração da moxidectina é reduzida se comprova a resistência lateral (Molento *et al*. 1999).

O *Haemonchus spp*. e a *Ostertagia spp*. já desenvolveram resistência a ivermectina e a moxidectina em ovinos, respectivamente. Existem vários grupos de pesquisadores que estão estudando o envolvimento dos canais de cloro como parte do mecanismo de resistência a estes parasitas. Sugere-se que existam dois membros da família dos canais de cloro responsáveis pela resistência às drogas, um na faringe e outro no sistema nervoso do parasito (Conder & Campbell, 1995). Já se pode afirmar que ocorre o envolvimento dos canais de cloro através de um estímulo inicial e que ocorre uma intercomunicação entre os canais de cloro presentes na faringe e no sistema nervoso do parasita bloqueando a entrada da droga no organismo.

A função da glicoproteína-P é a de retirar a droga do interior da célula e quando em grandes quantidades pode conferir a pouca eficácia para ambas as drogas citadas. Possivelmente a glicoproteína-P e os canais de cloro são os locais que foram selecionados após tratamentos seqüenciais produzindo cepas resistentes a ivermectina e a moxidectina (Blackhall *et al*., 1998). Os canais de cloro devem estar ligados ao mecanismo de ação das macrolactonas enquanto a glicoproteína-P regula a concentração destes anti-helmínticos no local de ligação na membrana celular.

Xu e colaboradores (1998) observaram que os níveis de RNA mitocondrial de P-gp em *H. contortus* são mais altos nas cepas resistentes ao ivermectin do que nas cepas susceptíveis. Sangster e colaboradores (1999) também comprovaram que uma mutação nos locais de ligação está ligada ao fenômeno da resistência ao *H. contortus*. Estes resultados aumentam a possibilidade de que a presença da P-gp esteja ligada ao mecanismo de resistência apresentado pelo *H. contortus* ao ivermectin, como conseqüência da seleção feita após o uso contínuo desta droga.

SISTEMA INTEGRADO DE CONTROLE PARASITÁRIO – SICOPA

O sucesso de um programa de controle parasitário não depende somente de um esquema de tratamento eficaz, mas também de uma combinação de práticas de manejo que possam ser adotadas em várias ocasiões. Os métodos utilizados devem sempre observar a epidemiologia do parasita em sua relação com a atividade desenvolvida na propriedade (Waller, 1999, Stromberg & Averbeck, 1999). Existem algumas técnicas já em uso ou sendo desenvolvidas que podem auxiliar no combate dos efeitos negativos dos parasitas. Estas estratégias visam principalmente reduzir a contaminação dos animais e da pastagem, assim como manter a eficácia das drogas antiparasitárias. O produtor ou técnico responsável deve sempre ter em mente que não existem fórmulas prontas de um controle parasitário perfeito e sim a análise caso-a-caso para um melhor aproveitamento dos recursos humano e animal. Abaixo seguem algumas dicas que podem ser utilizadas separadamente ou em conjunto.

1. Determinar corretamente o peso dos animais: No Brasil, é comum que os produtores façam a pesagem dos animais a olho, dando margem a subdosagem e ao desperdício. Os animais devem ser tratados de acordo com seu peso mais aproximado, sendo necessário dividir as categorias em lotes. O grupo mais leve deve receber medicação diferenciada do que o grupo mais pesado.
2. Cuidar com administração de medicação oral: Deve-se tomar muito cuidado para que ocorra uma perfeita administração do medicamento. Existe a suspeita de que fechamento da goteira esofágica no caso de utilizar a medicação oral em ruminantes. Foi determinado que o oxibendazole pode ter sua passagem acelerada, diminuindo significativamen-

te sua eficácia. A goteira esofágica é ativada quando a cabeça do animal fica estendida acima da linha horizontal do dorso.

3. Diminuir o número de tratamentos: Por motivos econômicos óbvios e para retardar o aparecimento da resistência parasitária se recomenda prescrever o menor número de tratamentos/ano. Como viso anteriormente existe uma íntima relação entre o número de tratamentos e seleção parasitária. Nesta relação, quanto menor o número de tratamentos maior será o período de utilização de uma droga.
4. Selecionar as drogas antiparasitárias. Devem ser utilizados grupos específicos de drogas para os organismos presentes. Para utilizar tal estratégia é necessário conhecer contra quais organismos se esta combatendo. Deve-se, sempre que possível, evitar o uso de compostos de amplo espectro.
5. Testar a eficácia das drogas antes de iniciar o tratamento: Para aquelas situações onde se deseja utilizar a rotação lenta de bases, é indicado proceder com o exame de OPG antes da substituição, determinando a eficácia da droga que será utilizada.
6. Utilizar esquema de tratamento tático: Esta estratégia deve se basear na obtenção dos resultados do OPG. Os dados oriundos deste teste, mesmo moderadamente precisos, auxiliam na decisão da época de administração de determinado medicamento. Esta estratégia deverá ser utilizada para evitar épocas de surtos parasitários.
7. Tratar larvas em hipobiose (desenvolvimento interrompido): Esta condição dependerá da localização geográfica e das condições climáticas apropriadas. Se este for o caso, deve-se utilizar medicamentos capazes de eliminar este estádio no hospedeiro.
8. Fazer a rotação lenta das famílias de vermífugos. Foi comprovado que a rotação rápida de bases químicas acelera o processo da resistência. Pior do que isto, causa a RAM. Estipulou-se que o período mínimo para a rotação de drogas seja de um ano no caso de ovinos e caprinos e após 8 a 12 tratamentos para bovinos. O critério para esta recomendação é que, dentro de várias gerações a seleção parasitária será inevitável, então ao trocar de bases, ocorrerá uma alternância estratégica da seleção química, com conseqüente redução da presença de genes resistentes. Preconiza-se também o uso contínuo (indefinidamente) de determinada droga, com constante monitoramento por OPG, para somente depois de determinada redução da eficácia proceder com a mudança da base química. Desta forma a droga seria utilizada até sua exaustão.
9. Utilizar animais mais velhos da mesma espécie. A imunidade adquirida ocorre quando os animais adultos já tiveram contato com determinado parasita e tornam-se aptos a superar tal infecção. Pode-se então, utilizar estes animais "imunes" juntos, ou antes, dos animais jovens. O objetivo é diminuir a concentração de larvas infectantes no pasto.
10. Utilizar animais de espécies diferentes: Partindo do princípio de que não haverá perigo de infecção cruzada, a prática de alternar o pastoreio de animais ruminantes e não ruminantes pode ser útil, contribuindo para o que se chama de "diluição de larvas infectantes" na pastagem.
11. Consorciar agricultura & pecuária: O objetivo desta estratégia é reduzir o número de larvas infectantes na pastagem, gerando um ambiente pouco propício para sua sobrevivência. Desta forma os animais que estiverem em áreas que foram utilizadas para cultivo agrícola anteriormente a pastagem possuem baixo risco de infecção.
12. Introduzir cepas susceptíveis: Embora esta estratégia seja de difícil aceitação por parte de técnicos e produtores, pode ser a última saída em situações catastróficas, como ocorre no Paraguai, Uruguai e África do Sul. Sugere-se que sejam adquiridos animais oriundos de propriedades com alto índice de susceptibilidade e que estes sejam introduzidos sem tratamento. Isto produzirá um cruzamento entre as diferentes cepas, podendo ocasionar uma redução significativa dos níveis de resistência, caso não ocorra dominância dos genes resistentes.
13. Combinar as bases químicas: Na medida do possível deve-se trabalhar com um tipo de droga por determinado período. No entanto, a combinação de drogas de famílias distintas é pratica de rotina entre produtores. A fundamentação equivocada é de que a utilização de tal estratégia poderá manter a eficácia das drogas em níveis elevados por um período prolongado, reduzindo a resistência. No entanto, deve-se utilizar esta estratégia de controle somente quando a eficácia das duas drogas, isoladamente, for maior do que 95%. Se caso uma das bases químicas já apresentar certo grau de resistência, então esta estratégia não é aconselhável. Como conseqüência, se estará desenvolvendo a resistência para a outra droga mais rápido. Além do planejamento inicial existem outros fatores importantes em relação ao uso da combinação de drogas, como por exemplo: vias de aplicação, dosagens iniciais, especificidade de cada droga, tolerância do hospedeiro e muito importante, custo dobrado.
14. Vacinar. Nada poderia ser mais bem recebido do que uma vacina eficaz para o amplo controle de helmintos. Porém a eficácia das vacinas testadas desagrada à opinião científica. A única vacina que foi desenvolvida com algum sucesso contra helmintos em Medicina Veterinária foi obtida através de larvas irradiadas contra *Dictyocaulus viviparus*, ao *D. filaria* e ao *Ancylostomum caninum*.
15. Restringir o alimento antes do tratamento. A redução da quantidade de alimento promove uma redução da motilidade do trato digestório permitindo uma melhor absorção e maior permanência do medicamento no organismo animal. Os produtos antiparasitários de administração oral trazem em sua formulação um veículo oleoso que se adere ao alimento. Deve-se então manter os animais em jejum de 10 a 12h antes do tratamento, mantendo os animais somente com água por outras seis horas. O período de restrição aumenta a eficácia de drogas como o albendazole ou oxfendazole em até 50%. Deve-se evitar tratar fêmeas próximas do parto, animais fracos ou febris e animais em condições de estresse com esta forma de manejo (Ali & Hennessy, 1995).
16. Manejar a lotação animal. Deve-se evitar a superpopulação nos piquetes, pois quando isto ocorre os animais irão pastar até as partes mais baixas do capim, aumentando a taxa de contaminação, devido a maior presença das larvas.
17. Tratar animais gestantes e antes do período de desmama: Animais gestantes devem ser tratados 30 dias antes do parto devido a sua maior susceptibilidade para infecções. Estes animais podem inclusive disseminar larvas infectantes na pastagem devido a sua alta carga parasitária. Animais jovens podem ser tratados a partir do 30º dia de vida.
18. Tratar animais recém-adquiridos: Deve-se tomar muito cuidado com animais recém-adquiridos, pois estes poderão ser a fonte de disseminação de ovos de parasitas resistentes. Todos os animais devem ser tratados antes de adentrarem ao novo lote respeitando um intervalo de duas semanas para o segundo tratamento.
19. Dosificar duas vezes. É indicado tratar os animais duas vezes com intervalo de 12 h. do que dobrar a dose do medicamento. Desta forma a concentração da droga será mantida alta por mais tempo saturando os parasitas mais resistentes. O tratamento em dose dobrada aumenta a pressão de seleção e acelera o processo de resistência.
20. Tratar e mudar (dose and move). Alguns técnicos indicam o esquema baseado no princípio "tratar e mudar" como alternativa de manejo parasitário. A estratégia consiste na transferência dos animais, após o tratamento, para piquete "limpo", teoricamente sem a presença de ovos ou larvas. O proprietário deve ser cuidadosamente alertado dos riscos de se utilizar tal mecanismo, visto que esta alternativa pode ser boa caso não existam cepas resistentes e má quando se suspeita da presença da resistência. Este fato foi comprovado por Waller (1999) após utilizar esta técnica, demonstrando que a pastagem poderá ser contaminada definitivamente somente com organismos altamente resistentes (RR). O ideal é que os animais sejam tratados somente após a transferência para o pasto novo, carregando e disseminando todos os genótipos presentes na refugia.
21. Tratar o rebanho de forma seletiva. Na maioria dos casos, as infecções por helmintos têm distribuição dispersa, isto é, muitos hospedeiros com baixa carga parasitária e poucos hospedeiros com alta carga parasitária. A estratégia de tratamento seletivo consiste em identificar os animais mais infectados através de diagnóstico clínico ou laboratorial. Devido à complexidade em relação a quais animais devem ser tratados e quais devem ser poupados, três medidas de avaliação foram propostas para auxiliar no acompanhamento de infecções por helmintos:

- Avaliação terapêutica: Identifica através de diagnóstico clínico o animal com grau parasitário que necessita tratamento imediato.
- Avaliação baseada na produção: Mede o efeito das infecções parasitárias sub-clínicas através de parâmetros produtivos, como ganho de peso e produção de leite, antes que a fase clínica ocorra.
- Avaliação preventiva: Prediz infecções futuras, possibilitando a aplicação de medidas de controle apropriadas.

Na África do Sul o sistema de avaliação terapêutica mais eficiente no momento é o método Famacha©. (Veja abaixo)

22. Utilizar o método Famacha© Existe uma grande variação na resposta às infecções parasitárias entre animais da mesma raça/rebanho. Esta variabilidade pode ser medida clinicamente através do grau de anemia de cada animal, visando o tratamento seletivo dos animais. O método Famacha correlaciona diferentes tons da coloração da conjuntiva dos animais com valores de hematócrito, selecionando individualmente os animais que receberão tratamento ou não. Dentre as vantagens deste método se destacam: identificar animais resistentes e resilientes, diminuir o número de tratamentos, gerar grande economia na produção e prolongar a eficácia das drogas anti-helmínticas. Este método foi utilizado durante o período de 1998 a 1999 avaliando 10 rebanhos ovinos em diferentes regiões. Após este período, foi observada uma redução de 58% (38 a 96%) na utilização dos medicamentos (Bath & Van Wyk, 2001). No Brasil, dados preliminares revelaram que após a utilização deste método durante um período de 120 dias (março a junho de 2000), foi possível reduzir em 79,5% as aplicações com medicação antiparasitária (Molento *et al*., 2004). Dentro desta realidade, a utilização do método Famacha© como meio alternativo de manejo parasitário é de grande valia.
23. Selecionar geneticamente hospedeiros. A seleção de hospedeiros geneticamente resistentes aos parasitas tem grande potencial para ser outra valiosa alternativa. A resistência do hospedeiro provavelmente opera de dois modos: (1) através de reações imunológicas ou (2) através da obtenção de indivíduos resilientes a infecção, que significa que estes animais devem possuir aptidão em compensar os danos causados pela ação parasitária. O maior fator limitante neste caso é determinar um método de seleção de animais resistentes que não os exponha a doses de infecção parasitária letais.
24. Utilizar marcadores genéticos: Através de ferramentas da biologia molecular, parâmetros como a hemoglobina, anemia e OPG podem ser utilizados como identificadores de animais resistentes as infecções parasitárias. Um pouco futurista, será a descoberta de sítios no DNA de raças resistentes que possam ser implantados em outras raças – rebanho transgênico.
25. Utilizar o controle biológico: O controle biológico de pragas vem ganhando muito destaque, utilizando agentes como fungos, bactérias e insetos, para combater as mais variadas pragas. Embora em fase de teste por grupos do mundo inteiro, já se podem encontrar alternativas viáveis para o controle parasitário.
26. Utilizar a fitoterapia e a homeopatia: Embora os resultados ainda sejam inconsistentes, o uso de medicação homeopática tem atraído pesquisadores e produtores no Brasil e no mundo. A fitoterapia apresenta um ramo promissor para as pesquisas e tem potencial para participar ativamente em programas de controle parasitário. A utilização tanto da homeopatia, quanto da fitoterapia deve ser aceita de forma gradual, sem eufemismos ou falsas expectativas.

CONCLUSÃO

O descobrimento de novos grupos anti-helmínticos e outros métodos de controle parasitário é estrategicamente necessário para a preservação da economia rural e a manutenção da saúde dos animais (Geary *et al*., 1999). A realidade é que o fenômeno da resistência parasitária deverá ser agravado a continuar com a venda de produtos veterinários diretamente ao produtor. Devemos exigir uma maior fiscalização quanto ao registro de novos produtos e o monitoramento de sua eficácia. Por outro lado, sabemos do árduo trabalho de esclarecimento com produtores na adoção de novas tecnologias e na contínua necessidade de reduzir custos. Como já foi mencionado, é muito difícil um produtor rural adotar medidas alternativas de controle parasitário sem antes ter observado prejuízo. Outra dificuldade é provar que estas perdas são decorrentes de falhas no tratamento.

As metodologias desenvolvidas no presente, seleção genética, controle biológico e tratamento seletivo, podem ter um impacto muito importante no controle parasitário, aumentando a vida útil das drogas. Estas áreas de estudos não são novas para a parasitologia veterinária, porém é necessário maior conhecimento sobre o mecanismo de ação de fungos ou bactérias, assim como do grau de imunidade necessário para definir um animal resistente.

O SICOPA, apresentado aqui, tem o objetivo de reduzir os custos diretos de produção, procurando incentivar a diminuição do uso de drogas antiparasitárias. Conforme foi abordado, torna-se fundamental a adoção de medidas drásticas em curto, médio e longo prazo visando à contenção da resistência parasitária. Deve-se então utilizar a informação disponível para desenvolver um conjunto de estratégias que este ou aquele produtor seja capaz de executar, baseado no princípio que ela seja simples, lógica e eficaz.

REFERÊNCIAS

ALI, D.N.; HENNESSY, D.R. The effect of reduced feed intake on the efficacy of oxfendazole against benzimidazole resistant *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *International Journal of Parasitology*, v. 25, p.71-4, 1995.

ARENA, J.; LIU, K.; PARESS, P. E.; CULLY, D. Avermectin-sensitive chloride currents induced by *Caenorhabditis elegans* RNA in *Xenopus* oocytes. *Molecular Pharmacology*, v. 40, p 368-374, 1991.

BARGER, I.A. Control strategies minimizing the use of anthelmintics, In: 25th SHEEP AND BEEF CATTLE SEMINAR, Veterinary Continuing Education, Massey University, Anais… Palmerston North, New Zealand. 1995, p. 59-66.

BATH, G. F.; VAN WYK, J. A. Using the FAMACHA© system on commercial sheep farms in South Africa. In: 5th International Sheep Veterinary Congress, Anais… Cape Town, South Africa, 2001.

BLACKHALL, W.; LIU, H-T.; XU, M.; PRICHARD, R.; BEECH, R. Selection at a P-glycoprotein gene in ivermectin and moxidectin-selected strains of *Haemonchus contortus*. *Molecular and Biochemical Parasitology*, v. 95, 193-201, 1998.

COLES, G. C.; BAUER C.; BORGSTEEDE, F. M.;GEERTS, S.; KLEI, T. R.; TAYLOR, M. A.; WALLER, P. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology,* v. 44, p.35-44, 1992.

CONDER, G. A.; CAMPBELL, W. C. Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drug resistance. *Advances in Parasitology*, v. 35, p. 1-84, 1995.

ECHEVARRIA, F.; BORBA, M.F.S.; PINHEIRO, A.C.; WALLER, P.J.; HANSEN, J.W. The prevalence of anthelmintic resistance of sheep in Southern Latin America: Brazil. *Veterinary Parasitology*, v. 62, p.199-206, 1996.

ELARD, L.; CABARET, J.; HUMBERT, J.F. PCR diagnostic of benzimidazole-susceptibility or -resistance in natural populations of the small ruminant parasite, *Teladorsagia circumcincta*. *Journal of Veterinary Parasitology*, v. 80 p. 231-237, 1999.

GEARY, T.; THOMPSON, D.; KLEIN, R. Mechanism-based screening: discovery of the next generation of anthelmintics depends on more basic research. *International Journal of Parasitology*, v. 29, p. 105-112, 1999.

MCLEOD, R. S. Cost of the major parasites to the Australian livestock industries. *International Journal for Parasitology*. 25: p. 1363-1367, 1995.

MOLENTO, M. B.; PRICHARD, R. K. Nematode control and the possible development of anthelmintic resistance. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 8, p. 75-86, 1999.

MOLENTO, M. B.; WANG, G. T.; PRICHARD, R. K. Decrease ivermectin and moxidectin sensitivity in *Haemonchus contortus* selected with moxidectin over fourteen generations. *Veterinary Parasitology*, v. 86, p. 77-81, 1999.

MOLENTO, M.B.; TASCA, C., GALLO, A.; FERREIRA, M. J.; BONONI, R. R.; STECCA, E. Utilização do método Famacha no diagnóstico clínico de endoparasitoses em pequenos ruminantes. *Ciência Rural*, v. 34: p. 104-110, 2004.

MOLENTO, M. B. Multidrug resistance in *Haemonchus contortus* associated with suppressive treatment and rapid drug alternation. *In*: XIII Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária. Anais... Ouro Preto, MG. 2004.

SANGSTER, N.; BANNAN, S.; WEISS, A.; NULF, S.; KLEIN, R.; GEARY, T. *Haemonchus contortus*: sequence heterogeneity of nucleotide binding domains from P-glycoproteins and an association with avermectin/milbemycin resistance. *Experimental Parasitology*, v. 91, p. 250-257, 1999.

STROMBERG, B.E.; AVERBECK, G.A. The role of parasite epidemiology in the management of grazing cattle. *International Journal for Parasitology*, v. 29, p. 33-39, 1999.

VAN WYK, J.A. Refugia – overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*. v. 68, p.55-67, 2001.

VAN WYK, J.A.; MALAN, F.S.; BATH, G.F. Rampant anthelmintic resis-

tance in sheep in South Africa - what are the options? Workshop Managing anthelmintic resistance in endoparasites. In: 16th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. Anais… Sun City, África do Sul. 1997, p. 51-63.

VIEIRA, L.S.; CAVALCANTE, A.C.R. Anthelmintic resistance in goat herds in the State of Ceará. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.19, p.99-103, 1999.

WALLER, P.J. International approaches to the concept of integrated control of nematode parasites of livestock. *International Journal for Parasitology*, v. 29, p. 155-164, 1999.

WOOD, I.B.; AMARAL, N.K.; BAIRDEN, K.; DUNCAN J.L.; KASSAI, T.; MALONE, J.B.; PANKAVICH, J.A.; REINECKE, R.K.; SLOCOMBE, O.; TAYLOR, S.M.; VERCRUYSSE, J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Journal of Veterinary Parasitology*. v. 58, p. 181-213, 1995.

XU, M.; MOLENTO, M.; BLACKHALL, W.; RIBEIRO, P.; BEECH, R.; PRICHARD, R. Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog. *Molecular and Biochemical Parasitology*, v. 91, p. 327-335, 1998.